Prof. BERNARDO LUNGHETTI
Direttore dell' Istituto di Anatomia Patologica
della R. Università di Cagliari

Il contributo degli osservatori italiani sulla natura parassitaria dei tumori maligni.

Estratto dalla « RIFORMA MEDICA », *anno XLI, n. 38, 1925*

NAPOLI
OFFICINA TIPOGRAFICA ELZEVIRA
S. Sebastiano 48
1925

Prof. BERNARDO LUNGHETTI
Direttore dell' Istituto di Anatomia Patologica
della R. Università di Cagliari

Il contributo degli osservatori italiani sulla natura parassitaria dei tumori maligni.

Estratto dalla « RIFORMA MEDICA », *anno XLI, n. 38, 1925*

NAPOLI
OFFICINA TIPOGRAFICA ELZEVIRA
S. Sebastiano 48
1925



Le osservazioni sull' origine del cancro che Gye e Barnard hanno pubblicato sul *Lancet* del 18 luglio u. s. sono state accolte col massimo interesse anche in Italia, ove, mercè la provvida istituzione della Lega per la lotta contro il cancro e la propaganda che da essa vien fatta, assistiamo ad un risveglio degli studi di oncologia e ad un interessamento sempre maggiore anche da parte dei profani per un argomento di così grande importanza sociale.

Per quanto sia ancor prematuro un giudizio sulle conclusioni di Gye e Barnard, largamente riferite nel N.º 28 della *Riforma Medica*, le osservazioni di questi autori si presentano senza dubbio molto interessanti, e dobbiamo augurarci che trovino larga conferma nelle ulteriori ricerche dagli stessi autori annunciate e in quelle che altri potranno eseguire.

In attesa che questo avvenga è intanto per noi Italiani motivo di vivo compiacimento il constatare che anche fra noi la natura parassitaria dei tumori maligni abbia costituito da molto tempo oggetto di un gran numero d'indagini, eseguite coi più vari metodi, ed abbia dato luogo a dibattiti lunghi ed appassionati.

Evidentemente per il carattere, com' egli dice, preliminare della sua pubblicazione, Gye, parlando in generale della natura parassitaria dei tumori maligni, non fa menzione alcuna dei lavori italiani, limitandosi a fare un breve cenno delle note ricerche di Rous sui sarcomi dei polli e

ricordando, a proposito dei pretesi parassiti del cancro, il il solo *Micrococcus neoformans* di Doyen.

Siccome però non di rado noi italiani siamo i primi ad ignorare gli studi dei nostri ricercatori, e siccome purtroppo ancor più spesso sembrano ignorarli gli osservatori stranieri, i quali il più delle volte non citano affatto la letteratura italiana, o la riportano molto incompletamente, non sarà inutile riassumere quì brevemente le ricerche da un gran numero di osservatori italiani praticate sulla origine parassitaria dei tumori maligni.

Rimandando per maggiori particolari a quanto è stato scritto a pag. 659 di questo periodico, per chiarezza di esposizione, ricorderò come Gye ha potuto isolare da alcuni tumori un virus, filtrabile con date precauzioni, e che può essere coltivato anaerobicamente in particolari terreni nutritizi.

Secondo Gye i filtrati dei tumori e delle culture avrebbero la proprietà di riprodurre il tumore negli animali recettivi; proprietà che perderebbero collo invecchiamento o mediante l'aggiunta di particolari sostanze chimiche.

Gye ha inoltre osservato che, affinchè possa aversi la riproduzione di un tumore, è necessario che all'azione del virus, il quale non sarebbe specifico nè per la specie animale nè per la qualità del tumore, si trovi associata quella di un « fattore accessorio specifico » di natura chimica, prodotto dalle cellule del tumore.

Barnard, mediante uno speciale apparecchio, descritto e figurato a pag. 660 di questo giornale, è riuscito anche a fotografare il virus.

Senza dubbio dovrei troppo dilungarmi se volessi riferire anche in succinto tutte le ricerche in Italia eseguite a proposito della natura parassitaria dei tumori maligni e le discussioni che a quelle seguirono.

Facendo astrazione dai vari argomenti di ordine clinico [se ne è occupato ampiamente Andrea Ferrannini nella *Riforma Medica* 1925, N. 27. N. d. R.] raccolti a riprova di quella (Binaghi), non credo opportuno dimenticare del tutto le osservazioni microscopiche dagli autori italiani eseguite per rintracciare in seno ai tumori dei parassiti di varia natura come sporozoari (Sgrosso, Fumagalli, Foà), o blastomiceti (Aievoli, Rossi-Doria, Binaghi, Fumagalli e Alfieri, Secchi, Cavazzani, ecc.). Queste osservazioni, i cui risultati furono impugnati da molti autori, i quali ritennero che i pretesi parassiti altro non fossero che prodotti de-

generativi (Bergonzini, Banti, Massari e Ferroni, Rossi, Pianese, Pernice e Pollacci, D'Anna, Cipollone, Marcone, Pelagatti, Carini, ecc.); ebbero se non altro il merito di avere spinto molti patologi ad uno studio accurato della fine struttura dei tumori: mi è piaciuto poi ricordarle per mostrare come, anche in queste indagini e nella critica relativa, gli autori italiani non rimanessero neppure a quel tempo indietro agli stranieri.

Naturalmente un interesse molto maggiore sotto vari punti di vista ebbero le osservazioni basate sulla ricerca culturale dei supposti parassiti in seno ai tumori maligni.

Molte di queste furon dirette allo isolamento di schizomiceti come quelle di Lampiasi, di Bernabei, di Sanquirico e di altri.

Altre invece ebbero lo scopo di coltivare microrgranismi di altra natura, segnatamente i blastomiceti, ai quali, sopratutto per opera del Sanfelice, venne attribuita una grande importanza nella genesi dei tumori maligni.

In base ad una serie di ricerche iniziate fino dal 1894, il Sanfelice, usando particolari metodi di colorazione e di cultura dei blastomiceti, potè non solo coltivarne dai tumori dell'uomo e degli animali, ma affermò pure che alcune specie come il *Saccharomyces lithogenes*, il *S. canis* II e sopratutto il *S. neoformans*, inoculati negli animali da esperimento, davan luogo alla produzione di neoformazioni ch'egli interpretò come veri tumori maligni.

Indagini altrettanto estese fece a questo proposito il Roncali, il quale anzi isolò dai tumori un altro blastomicete, che chiamò *Bl. vitrosimile degenerans*, e venne alla conclusione che i blastomiceti possono dare origine alla formazione di tumori, qualora agiscano su elementi cellulari particolarmente predisposti: come il Sanquirico aveva già ammesso per gli schizomiceti e come il Cavazzani confermò pei blastomiceti.

Un altro blastomicete che, avrebbe dato origine negli animali da esperimento a neoproduzioni croniche, i cui prodotti cellulari eran capaci di emigrare dalla neoformazione alle ghiandole linfatiche, descrissero Maffucci e Sirleo col nome di *Saccharomyces niger*.

Nello stesso anno Corselli e Frisco, dal liquido ascitico estratto in vita e dalle masse neoplastiche prelevate all'autopsia di un uomo morto per sarcoma delle ghiandole mesenteriche, isolarono un blastomicete che avrebbe avuto proprietà oncogena.

Parimente un blastomicete, che avrebbe avuto importanza non trascurabile nella patogenesi e nella evoluzione del tumore, isolò Biagi da un mixo-sarcoma della regione poplitea. Più di recente De Angelis ha coltivato da un adenocarcinoma di un ratto un blastomicete, sul cui significato l'A. non si è però pronunciato.

E' noto come le osservazioni ora citate, sopratutto quelle relative ai blastomiceti, suscitarono da prima grandi entusiasmi e spinsero molti osservatori ad eseguire sull' argomento nuove ricerche, le quali purtroppo non confermarono i primi risultati.

Quanto alle ricerche di controllo relative agli schizomiceti mi limiterò a ricordare quelle di Brazzola che tolsero grande importanza al noto bacillo di Scheurlen e quelle di Moro, il quale concluse negando al micrococco di Doyen qualsiasi potere patogeno, compreso il potere neoformante.

Quanto agli Schizomiceti è noto che molti sperimentatori (Cavazzani, Concetti, Zenoni, Carini, Alessandri) non ottennero mai lo sviluppo di blastomiceti dai tumori, nè dal sangue dei portatori di questi (Maragliano).

Altri l'ottennero solo in qualche caso e prevalentemente dai tumori ulcerati (Maffucci e Sirleo, Bonome), per cui si ritenne che i reperti positivi fossero legati ad infezioni secondarie o ad inquinamenti del materiale in esame, durante le manipolazioni culturali (Cona, Veratti, Franchetti).

D'altro canto molti autori non riuscirono ad ottenere neoformazioni mediante la inoculazione di Blastomiceti (Bonome, Carini, Fabozzi, Stropeni, Tiberti), nè coi filtrati delle culture (Stropeni) e neppure coi nucleoproteidi estratti dai blastomiceti (Rondoni). Studiata poi accuratamente la struttura dei pretesi tumori consecutivi all'iniezione di blastomiceti, molti autori affermarono che si trattava di semplici granulomi (Marcone, Maffucci e Sirleo, Carini, Franchetti, Cazzaniga, Lustig, Cao, Fichera, Veratti e Stropeni). Infine si notò che neppure le neoformazioni dei genitali del cane a tipo di sarcoma a cellule rotonde, così largamente studiate da alcuni sperimentatori, sono veri tumori.

Anche Galeotti e Pentimalli, pur avendo ottenuto colla inoculazione di blastomiceti e delle loro tossine pseudotumori e talora neoformazioni metaplastiche, ammisero solo che le tossine blastomicetiche possano agire come causa occasionale risvegliando, a somiglianza dei traumi e dei pro-

cessi flogistici, tendenze cellulari alla formazione dei tumori.

Per quanto venissero così a cadere molte delle speranze che le osservazioni di Sanfelice e degli altri osservatori surricordati avevano alimentato, non cessarono in Italia le indagini sulla natura parassitaria dei tumori maligni, le quali anzi, sopratutto per opera di Pentimalli e più di recente di Purpura e di Mori, han dato risultati molto importanti e promettenti.

Pentimalli, dopo avere stabilito che il sarcoma di Rous, quello di Fujinami e l'osteo-condroma di Tytler sono veri tumori, ne studiò lo sviluppo consecutivo alla iniezione del tumore essiccato, dimostrando che si ha la produzione di un vero tumore e di vere metastasi. Constatò poi che il virus è filtrabile, che vien distrutto dall'azione del cloroformio e che occorre un minimum di concentrazione perchè possa aversi lo sviluppo del tumore: che infine anche il sangue ha potere infettante, pure in notevole diluizione.

Un' altra conclusione molto interessante anche, in confronto alle affermazioni di Gye, consiste nella circostanza che Pentimalli assodò, come il virus abbia una azione elettiva sulle cellule sdifferenziate o in precedenza alterate, per cui Pentimalli fu indotto a ritenere che per lo sviluppo di un tumore è necessario, oltre all'azione del virus, quello di un altro fattore che ha la sua espressione morfologica nel processo infiammatorio e proliferativo, che segue ad una lesione. Concetto che Pentimalli svolse anche al Congresso internazionale del Cancro di Strasburgo, distinguendo nella genesi dei tumori un fattore etiologico, il virus, ed un fattore predisponente cellulare che evidentemente è di natura chimica, in quanto le condizioni per la fissazione di un virus sui protoplasmi dipendono dal ricambio materiale delle cellule e perciò dal loro stato chimico e chimico-fisico; e gli elementi istologici in stato di flogosi e di proliferazione hanno un metabolismo proprio diverso da quello degli elementi in riposo.

Purpura, nella riunione della Società Italiana di Chirurgia tenuta il 26 ottobre 1924, partecipò come egli da alcuni tumori chiusi (sei cancri e tre sarcomi) e dal sangue dei portatori di questi aveva costantemente ottenuto lo sviluppo di microrganismi che è da pensare possano avere un certo nesso collo sviluppo dei tumori. In due individui portatori di un sarcoma, riuscì positiva anche la prova dell'agglutinazione col siero di sangue di fronte ai germi coltivati dai sarcomi. Questi microrganismi hanno un certo

potere patogeno di fronte agli animali da esperimento che l'A. si riserba di stabilire con esattezza in ricerche ulteriori.

Mori, i cui meriti nei riguardi della etiologia dei tumori maligni sono stati rivendicati nella *Rivista Medica Sanitaria Siciliana* del 1. Agosto u.s., studiando 11 cancri umani chiusi, alla stregua dei risultati delle sue ricerche sulla natura dei virus filtrabili, riuscì in tre casi a coltivare un particolare microrganismo, che si presentò sotto forma di corpuscoli rotondeggianti, rifrangenti, simili ad un micrococco, talvolta con un minuscolo corpicciuolo centrale. Questo microrganismo simile per la morfologia agli elementi non ancora classificati, coltivati in terreni alla Tarozzi–Noguchi in varie infezioni da virus filtrabile, è difficilmente colorabile, difficilmente trapiantabile nei particolari mezzi di cultura che permisero il primo sviluppo.

Mori, che circonda le sue conclusioni di prudenti riserve, ritiene possibile che il microrganismo da lui isolato rappresenti, secondo la sua ipotesi sulla natura dei virus filtrabili, le fasi del ciclo parassitario di un miceto o di altro particolare microrganismo in simbiosi micetica.

Negli animali da esperimento Mori non è per ora riuscito ad ottenere coll'inoculazione del suo germe che dei processi flogistici con esito in necrosi e tendenza alla guarigione. Riservandosi di estendere le sue ricerche sperimentando anche in animali più vicini alla specie umana, in base a numerose considerazioni, l'A. ammette la possibilità che il germe da lui isolato rappresenti qualcosa nella etiopatogenesi del cancro umano o almeno del cancro duro della mammella.

Mori ha d'altro canto rivolto la sua attenzione anche alla terapia, ed il metodo di cura da lui proposto ha già dato buoni risultati in alcuni casi, riferiti da Fedeli, e in altri dei quali egli promette la pubblicazione.

Anche Citelli nel suo metodo di cura dei tumori maligni tenne presente la possibilità che questi fossero dovuti all'azione dei parassiti.

*
* *

Questo a larghi tratti il contributo che gli autori italiani han portato alla importante questione della natura parassitaria dei tumori maligni. Contributo che non ha mai sfigurato in confronto alla produzione straniera e che ap-

pare veramente notevole, paragonando i larghi mezzi di studio e gli aiuti di ogni genere posseduti dagl'istituti scientifici stranieri, con quelli modestissimi degli istituti italiani, nella maggior parte dei quali ricerche di questo genere sono materialmente impossibili a farsi.

I ricercatori italiani han quindi fatto tutto quello che potevano e certamenze seguiteranno a farlo. Auguriamoci che nel rifiorire della coscienza nazionale e di tante sane energie anche in Italia venga fatta alla Scienza una posizione decorosa e degna della sua importanza nazionale e sociale. Come pure auguriamoci di poter spesso vedere stampati nei nostri giornali scientifici quanto è scritto alla pag. 183 del *Lancet* (25 luglio 1925) nella quale vien riferito come Sir William Dunn abbia posto a disposizione del Medical Research Council per un periodo di cinque anni la somma di « duemila sterline annue » soltanto per ricerche di medicina.

BIBLIOGRAFIA

AIEVOLI — Il Policlinico. Sez. Chir. 1895 pag. 429 - Riforma Medica 1895, IV, pag. 604 - Cblat. für Bakteriologie, 1896 XX pag. 745 - Gl'Incurabili. Anno XIV — ALESSANDRI — Cblatt. für Bakteriologie XXXIII, pag. 682, 1903 — BANTI — Riforma Medica 1893, III p. 361 - Lo Sperimentale 1894 pag. 121 — BERGONZINI — Rassegna di Scienze Mediche 1891 — BERNABEI — Archivio italiano di Scienze Mediche 1888 — BIAGI — Il. Policlinico, Sez. Chir., 1899 pag. 213 — BINAGHI — Il Policlinico, Sez. Chir., 1896 pag. 416 - Il nuovo Ercolani 1896 p. 273 - Zeitschr. f. Hygiene XXIII, 1897 - La teoria parassitaria dei tumori maligni in rapporto alla Clinica. Conferenza 7 marzo 1900 - La Clinica Chirurgica 1910 — BONOME — Atti del R. Istituto Veneto di Scienze, 1898 — BRAZZOLA — Etiol. tumori mal. Bologna, 1889 — CAO — Boll. delle Sc. Mediche di Bologna 1911 — CARINI — Il Policlinico, Sez. Chir., 1900 — CAVAZZANI — Rivista Veneta di Scienze Mediche 1897 - Sulla etiologia del cancro, Parma, 1903 — CIPOLLONE — Annali di Medicina Navale 1896 — CITELLI — Bull. Accad. Gioenia di Sc. nat. 1915 e 1916 — CONA — I presunti parassiti nei tumori maligni, Napoli, 1898 — CONCETTI — Riforma Medica, 1898 pag. 361 — CORSELLI e FRISCO — Annali Igiene sperimentale 1895 pag. 433 — Cblatt für Bakteriologie. XVIII, pag. 368 — D'ANNA — Il Policlinico, Sez. Chir., 1894, pag. 443; 1895 pag. 37 — DE ANGELIS — Il moderno zooiatro, 1915. Parte Scientifica, pag. 380 — FABOZZI — Archives de parassitologie 1904, VIII pag. 481 e 1905, IX pag. 593 — FEDELI — Umbria Me-

dica, Gennaio-Febbraio 1922 — FICHERA — Relazione al XX Congresso della Società Italiana di Chirurgia, 1909 - Il Policlinico, Sez. Chir. 1911 pag. 121 — FOÀ — Gazzetta di Medicina di Torino 1891, 1892, 1894 - Giornale dell' Accad. di Medicina di Torino 1892, 1893 - Archivio per le Scienze Mediche 1893 pag. 254 — X Congr. Med. Internazionale di Roma, 1894 - Policlinico, 1894 Scientia, 1908, N. 5 — FRANCHETTI — Lo Sperimentale, 1910, pag. 581 — FRANCHETTI e CAZZANIGA Id. pag. 449 — FUMAGALLI — Archivio per le Scienze Mediche 1892 pag. 389 — FUMAGALLI e ALFIERI — Giornale della R. Accad. di Medicina di Torino 1897, pag. 141 — GALEOTTI — Lo Sperimentale Vol. 65 1911 — GALEOTTI — in Lustig. Malattie infettive dell' uomo e degli animali, II Ediz. Milano, Vallardi 1922 — GALEOTTI e PENTIMALLI — Zentralblatt für Bakteriologie. Vol. 56, pag. 312, 1910 — LAMPIASI — Riforma Medica, 1888 pag. 20 — LUSTIG — Sperimentale 64, 1910 pag. 149 — MAFFUCCI e SIRLEO — Il Policlinico, Sez. Chir. 1895 pag. 138 e 243; 1897 pag. 469-Zeitschr. f. Hygiene XXVII, 1898 — MARAGLIANO — Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1900 n. 147 — MARCONE — Il nuovo Ercolani 1896 pag. 191 e 1897 pag. 3 — MASSARI e FERRONI — Riforma Medica 1899, III pag. 38 — MORI — Riforma Medica 1925 pagina 249 - Il Morgagni 1925, n. 24, pag. 737 — MORO — Bollettino della R. Accad. Medica di Genova XXII, 1907 — PELAGATTI—Giornale Italiano delle Malattie veneree 1897 pag. 728—PENTIMALLI—Centralblatt für Bakteriologie 66, 1912 - Zeitschr. f. Krebsforschung, XV, XXII - Lo Sperimentale 1916 pag. 337 e 1917 pag. 53 e 136 - Riforma Medica XXXIII - Folia Medica 1916 - Atti della R. Accad. dei Lincei XXV, XXVIII-Gazzetta Internazionale di Medic. Chir. Igiene, 1919-Rassegna internazionale di Clinica e Terapia, V, 1924 - Le sarcome infectieux des poules (Rapport au Congres du Cancer, Strassburg 1923) — PERNICE e POLLACCI—XI Congresso di Medicina Interna, Roma 1894—PIANESE— Riforma medica 1894, III, pag. 866 - Giornale Intern. delle Sc. Mediche, 1895 pag. 401 - Il Policlinico, Sez. Chir. 1895 pag. 582 - Ziegler's Beiträge - VII Congresso di Medicina Interna, Napoli 1897 — Archives de parassitologie 1898 pagina 605 - La ipotesi della natura parassitaria dei blastomi maligni. Conferenza, Napoli 9 marzo 1913 — PURPURA — Società Italiana di Chirurgia 26 ottobre 1924. Pathologica 1924 p. 621 - Il Policlinico, Sezione Chir. 1925 — RONCALI — Per l'elenco delle numerose pubblicazioni dell' A. v. la sua memoria pubblicata negli Annali it. di Chirurgia II, 1923, pag. 725 — RONDONI — Lo Sperimentale 67, 1913, pag. 139 — ROSSI — Riforma Medica 1893, IV pag. 411 — ROSSI-DORIA — Il Policlinico, Sez. Chir. 1895 pag. 486; 1896 pag. 46 e pag. 91 — SANFELICE — Nella memoria pubblicata a pag. 57 degli Annali d' Igiene del 1903 si trova elencata la ricca letteratura precedente dell' A. Pel seguito v. Annali d' Igiene 17, pag. 1, 1907. 18, pag. 1 e pag. 503, 1908 - Etiologia e cura dei tumori maligni. Torino, Unione tipogr. editr. 1911 — SANQUI-

RICO — Archivio Italiano di Clinica Medica 1890 — SECCHI — Giornale italiano delle Malattie veneree 1897, pag. 620 — SGROSSO — Annali di Oftalmologia, XXI, pag. 2, 1892 — STROPENI — Blastomiceti, Blastomicosi e Tumori maligni, Pavia, 1910—UBERTI—Lo Sperimentale 1911—VERALTI — Relazione al Congresso intern. di Medicina, Milano 1909 — ZENONI — Giornale della R. Accad. di Medicina 1898, p. 81.

N. B. — Quando la nota presente era già composta, ho appreso che Citelli in unione ai suoi assistenti Piazza e Carrò comunicò, nella seduta del 25 giugno 1925 all' Accademia Gioenia di Catania, che nei tumori maligni umani avevan trovato un germe ultramicroscopico, sulla cui importanza nella etiologia dei detti tumori, si riserbavano di tornare dopo adeguate ricerche.